臨床報告

四君子湯加味方が奏効した
慢性関節リウマチの2例萬谷 直樹¹⁾ 小暮 敏明¹⁾ 嶋田 豊¹⁾
伊藤 隆²⁾ 寺澤 捷年¹⁾

Two Cases of Rheumatoid Arthritis Treated with Shikunshi-to-kami-ho

Naoki MANTANI¹⁾ Toshiaki KOGURE¹⁾ Yutaka SHIMADA¹⁾
Takashi ITO²⁾ Katsutoshi TERASAWA¹⁾

- 1) M.D.s, Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan
- 2) M.D., Department of Kampo Diagnostics, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan

Abstract We present here two cases of rheumatoid arthritis (RA) treated with Shikunshi-to-ka-keishi-shakuyaku-yokuinin. Case 1 was a 71-year-old female who had been suffering from RA for two years and had been treated with western medicines. Keishi-ni-eppi-itto-ka-ryojutsubu-to offered some degree of palliation at first, but soon came to cause itchy eruptions and anorexia. On the other hand, treatment with Shikunshi-to-kami-ho (described above) for nine months achieved complete remission without any adverse reactions. Case 2 was a 52-year-old female who was diagnosed as RA in 1989 and had discontinued treatments with a variety of DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) because of adverse reactions such as eruptions, anorexia, and loss of hair. Moreover, many Kampo medicines with low-dose steroids were less effective. Shikunshi-to-kami-ho, which was administered after Kampo-medicine-induced liver damage, produced clinical effects to some degree. Shikunshi-to-kami-ho may be useful in the treatment of RA patients who have developed adverse reactions such as eruptions, liver damage, and anorexia.

Key words: Shikunshi-to-kami-ho, rheumatoid arthritis, eruptions, liver dysfunction, anorexia

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **50**(5), 861-867, 2000

(Accepted; 16 Sep., 1999)

はじめに

慢性関節リウマチ（以下 RA）の漢方薬治療においては、四君子湯の加味方が第一選択となるこ

1) 医, 富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座, 富山, 〒930-0194 富山市杉谷2630

2) 医, 富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断部門, 富山, 〒930-0194 富山市杉谷2630

[1999年9月16日受理]

とは少なく、したがって症例報告も稀である。今回 RA 2 例の漢方薬治療中に、薬物が原因と思われる皮疹や肝障害が生じ、2 例とも食欲不振を伴ったため方剤を四君子湯加味方に転方したところ、一定の効果が得られたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1 : 71 歳女性

現病歴 : 1995 年 5 月、多関節痛と朝のこわばり (4 時間) が出現し、総合病院整形外科を受診。慢性関節リウマチ (以下 RA) と診断され、内服薬 (詳細不明) を処方されたが改善せず、和漢薬治療を求め 1997 年 8 月受診した。

家族歴・既往歴 : 特記すべきことはない。

現症 : 身長 141.5 cm 体重 39.5 kg 血圧 142/70 mmHg。身体所見は特に異常なし。関節の変形も目立たない。

和漢診療学的所見 : やせ形で歩き方や目に力がない。倦怠感、食後の眠気があり、体が重い。便秘 (3 日に 1 回) で、排尿開始から終了までの時間が長く、夜間尿 1 回。食欲がなく、口渇がある。足が冷え、冷房が嫌い、手のひらがほてるなどの症状がみられた。自汗傾向はない。皮膚は色白で肌理が細かく乾燥はない。脈は沈んで硬い。舌質は細く表面に微黄苔をみとめた。腹力は弱で腹直筋がやや緊張し臍上悸もみられた。振水音はない。

検査成績 : 血液検査では赤沈 80 mm/hr, CRP 0.71 mg/dl, リウマチ因子陽性の他には特に異常なし。尿検査も異常なし。X 線像では手関節に軽度の脱灰性変化と関節裂隙の狭小化をみとめた。

臨床経過 : 朝のこわばり、3 関節領域以上の関節炎、手関節炎、リウマチ因子陽性から RA (stage I class II) と診断。手指に力が入らないため箸を持つことができず、スプーンで食べていた。桂枝二越婢一湯加苓朮附 (白河附子は 0.5g から 2g に漸増) を開始したところ、約 2 週間で疼痛がやや軽減し握力が改善、箸がにぎれるようになった。当科受診後すぐに西洋薬を自己中断したが悪化しない。赤沈、CRP も改善したが、服用約 40 日後 (9 月) から両側大腿に痒みを伴う赤色丘疹が出

現するようになった。皮疹が増悪すれば和漢薬を中止するように指示し、オキサトミド (セルテクト) を処方したところ皮疹は軽快し、1 カ月でオキサトミドの内服を中止した。1998 年 1 月末、手指と肩関節の疼痛が再燃。食欲も低下し何を食べてもおいしくない。2 月再び大腿部に皮疹が出現し、疼痛や炎症反応も増悪。好酸球は正常であったが、他に内服薬がなく桂枝二越婢一湯加苓朮附による薬疹を疑った。食欲低下が強く太陰病期・虚証と考え、四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁を開始したところ、皮疹は消失。徐々に疼痛が軽減し自発痛や朝のこわばりは消失した。尿の出方も改善され、倦怠感や食後の眠気も消失し、食欲は増進し何を食べてもおいしいという。徐々に CRP、赤沈、握力の改善をみとめた (図 1)。9 カ月間の内服で寛解¹⁾ (表 1) に至り、以後の経過も良好である。

症例 2 : 52 歳女性

現病歴 : 1989 年 1 月より全身の多関節痛が出現し、RA に典型的な X 線像などから慢性関節リウマチと診断された。同年 8 月和漢薬治療を求め受診。桂枝茯苓丸エキスを nonsteroidal anti-inflammatory drugs (以下 NSAIDs) を処方したが、桂枝茯苓丸を服用すると心窩部不快感、食欲不振が出現するため中止。サラゾスルファピリジン (サラゾピリン) 3 錠の内服を開始した。1990 年 2 月より桂枝加苓朮附湯加葛根防己黃耆を開始。軽い心窩部不快感が出現したが処方継続。炎症反応の高値が続き、同年 6 月金チオリンゴ酸ナトリウム (シオゾール) の筋注も開始した。7 月空腹時の心窩部痛が出現。上部消化管内視鏡で胃潰瘍 (A2 stage) を指摘され、H₂ブロッカーを開始。食欲不振が続くためサラゾスルファピリジンは中止となった。8 月には全身に皮疹が出現し金チオリンゴ酸ナトリウムも中止され、ブシラミン (リマチル) を内服開始。服用 2 カ月で脱毛が出現し、ブシラミンも中止。1994 年 1 月よりプレドニゾロン (プレドニン、以下 PSL) 5 mg 開始 (H₂ブロッカー併用)。

1995 年 7 月にブシラミン 200mg/day を再開。脱毛が軽度のため、以後処方を継続した。漢方方剤

図1 症例1の臨床経過

表1 RAの臨床的寛解基準 (案)
(厚生省リウマチ調査研究班内科の治療部門)

1. 圧痛関節数	≤	2
2. 腫脹関節数	≤	1
3. 握力 (mmHg)	男性 >	170
	女性 >	130
4. 赤沈値 (mm/h)	男性 ≤	20
	女性 ≤	30
5. CRP (mg/dl)	≤	0.5

上記5項目中4項目以上を満足するもの
(感度88.9% 特異性76.8%)

は白朮附子湯、桂枝二越婢一湯加味方、大防風湯、疎経活血湯、二朮湯加味方、桂枝芍薬知母湯、防已黄耆湯加味方、甘草附子湯加味方など、様々な方剤を試みたがRAへの効果は限定的であり、CRPは5~20mg/dl、赤沈は50~180mm/hrの高値で推移した。1997年4月両側人工膝関節置換術のため当院整形外科に入院。このときstage IV class II。同年8月に退院し、再度和漢薬治療を求め受診した。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現症：身長157.5cm 体重51kg。多関節に変形をみとめるがその他に異常はない。

和漢診療学的所見：易疲労感があり、寝つきが

わるく眠りが浅い。寒がりで口内炎ができやすい。よく痰・咳が出るなどの症状をみとめた。自汗傾向わずかにあり。色白で皮膚の肌理は細かい。舌候はわずかに暗赤色で、少し乾燥気味の白黄苔に覆われ、脈候は浮沈は中間で虚実も中間。腹力は中等度で心下痞鞭、両側臍傍の圧痛、軽い小腹不仁をみとめた。振水音はない。

検査成績：血液検査ではHb 13.3 g/dl、尿酸4.7 mg/dl、GOT 15 IU/L、GPT 15 IU/L、Alp 326 IU/L、 γ GTP 37.9 IU/Lで、赤沈78 mm/hr、CRP 5.8 mg/dl、リウマチ因子陽性以外は特に異常を認めない。甲状腺機能も異常なし。尿蛋白・尿糖なし。胸部単純写真、胸部CTも異常なし。

臨床経過：PSLはそのまま継続し、入院前に服用していた防已黄耆湯加烏頭麻黄石膏と甘草附子湯加防已黄耆（隔日交互）を再開したが改善せず。1997年10月甘草附子湯加味方を大防風湯に転方したところ、1998年2月食欲不振、悪心の出現とともに胆道系酵素とトランスアミナーゼが上昇（ピーク時GOT 60 IU/L、GPT 89 IU/L、 γ GTP 140IU/L、ALP 583 IU/L）。薬剤性肝障害を疑い、防已黄耆湯加味方と大防風湯、ブシラミン、H₂ブロッカーを中止。食欲不振を目標に四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁附子（炮附子4.0g）、スクラルファー

図2 症例2の臨床経過

ト (アルサルミン), ヒドロタルサイト (マールックス) を開始した。約2週間で肝障害は軽快。ウイルスマーカーは陰性で, その後慎重に経過を観察しながら, プシラミン, H_2 ブロッカーを再開したが肝障害の再燃はみとめず, 四君子湯加味方を継続した。この結果, 食欲は以前よりも増進し, 倦怠感消失。周囲から顔が明るくなったと言われるようになった。関節痛の軽減をみとめ CRP, 赤沈, 握力の改善をみとめた (図2)。4カ月間は炎症反応の改善が持続したが, 9月に再燃し11月防已黄耆湯加烏頭麻黄石膏と甘草附子湯加防已黄耆に戻したところ, 甘草附子湯加味方の内服日は痛みが強いという。そこで, 防已黄耆湯加味方と四君子湯加味方の隔日交互にしたところ, 疼痛と炎症反応は改善傾向にある。

考 察

RA の和漢薬治療には一般に去風湿・表解剤が使用されることが多いが, いわゆる補剤によって病状の改善が得られる例も報告されている²⁾。有効方剤は補中益気湯²⁾³⁾や六君子湯²⁾⁴⁾⁵⁾, 十全大補湯²⁾⁶⁾などが多く, 六君子湯を別にすれば四君子湯やその加味方の報告は少ない。検索しえた範囲で

は, 後述する細野⁷⁾の報告のみであった。

症例1では桂枝二越婢一湯加苓朮附の投与中に皮疹が出現し, RA も増悪したため本方剤に転方したところ, RA の寛解¹⁾ (表1) が得られた。症例2は, 過去に種々の DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) が副作用を起こし, PSLE 5 mg と数種の漢方方剤の併用でも軽快しなかった。症例2での本方剤の効果は長期には続かなかったが, 過去に例のない程度にまで炎症反応の改善をみとめ, さらに四君子湯加味方を甘草附子湯加味方に転方 (防已黄耆湯加味方併用下) したところ疼痛が悪化し, 再開にて改善していることから四君子湯加味方は一定の効果があったものと考えられる。しかも2例とも食欲不振, 倦怠感, 排尿困難などの全身症状が改善された。DMARDs の影響については, 症例1ではすべての西洋薬 (詳細不明) を中止し, 漢方方剤を開始してから9カ月間で徐々に RA の改善を得ており, また症例2では四君子湯加味方開始の約2年半前からプシラミンが再開されているが改善は得られず, 今回の RA の改善が DMARDs による効果である可能性は低いと考える。

四君子湯は人参, 白朮, 茯苓, 甘草, (生姜,

大棗) からなり、和剤局方⁸⁾には「営衛気虚、臟腑怯弱、心腹脹満、全く食を思わず、腸鳴泄瀉、嘔えつ吐逆するものを治す。」とあり、食欲不振や嘔気嘔吐が主な目標となる。

医方集解⁹⁾によれば四君子湯の引経は、手の太陰肺経・足の太陰脾経・足の陽明胃経とされている。薏苡仁も薬味が甘であり、帰経が四君子湯と同じ脾・胃・肺経で、利水・清熱・排膿解毒・去風湿のほかには健脾止瀉の作用を有し⁹⁾、四君子湯やその構成生薬の薬味、帰経、薬能に近い生薬と考えられる。

また衆方規矩¹⁰⁾には「(四君子湯で) 遍身痛むもの、肉桂、芍薬を加う。」とある。細野⁷⁾は顔色不良、貧血、食欲不振、浮腫、歩行時の息切れを伴う RA 患者に四君子湯加桂枝芍薬を用いて、全身症状および関節痛が改善したと報告している。今回はさらに薏苡仁を加え、症例2では附子も加えて用いた。生姜・大棗が入った場合の四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁は、桂枝加苓朮湯に人参・薏苡仁を加えたものと同じ構成となるが、衆方規矩の四君子湯加味方を基本にしている点や、食欲不振・悪心・何を食べてもまずいなどの症状を目標に処方され、改善している点から四君子湯の加味方であると考えたい。ただし、去風湿剤を使用することの多い RA¹¹⁾において、生津作用のある人参が使用されることは比較的少なく、長期にわたる内服が関節炎に悪影響をおよぼす可能性も考え、今回は人参を2gとした。

文献的には、RA 患者の消化器症状を改善する目的で処方された、六君子湯⁵⁾や茯苓飲¹²⁾により、RA の病勢までも改善された例が報告されており、今回の症例と同様に脾胃を調整する方剤で RA の改善が得られる場合があるようである。消化器症状のある RA 患者には積極的に試みてもよいと考えられるが、今後は適応する RA 患者の証についてさらに詳しく検討していく必要があるだろう。今回の2例では、消化器症状の他に易疲労感・冷え・色白・皮膚の肌理が細かい・舌苔が白黄苔または黄苔などが一致しており、さらに副作用の出現を契機に本方剤を開始している点で共通していた。今回の方剤と六君子湯、茯苓飲との共通構成生薬

は、人参・白朮・茯苓・生姜であり、これら生薬の RA の病態に及ぼす影響についても興味がひかれる。

さて症例1では漢方方剤による皮疹が、症例2では漢方方剤による肝障害が疑われたが、それを契機に副作用の少ない生薬構成の方剤にしたいと考え、四君子湯加味方を開始した。古来からの説である、上品は命を養い無毒・中品は性を養い有毒無毒・下品は病を治し有毒¹³⁾という分類でも、本加味方の構成生薬(附子を除く)は、中品に分類される芍薬・生姜以外の7生薬はすべて上品である¹⁴⁾。RA の治療に多用される附子は下品に、知母・防己・麻黄は中品に分類されている¹⁴⁾。

ここで報告した2症例では、四君子湯加味方の投与以前に皮疹や肝障害がみられたが、薬物性肝障害や薬疹はアレルギー性の機序によるものが多い¹⁵⁾¹⁶⁾。二宮¹⁷⁾はアトピー性皮膚炎における食物の影響について、「幼児では粘膜のバリアー機能が低下しているので、抗原ハプテンとして侵入しやすい。」と述べ、また花輪¹⁸⁾は「脾胃はアレルギーなどの免疫がらみの疾患の治療としても考慮されるべき非常に重要な臓腑である。」と述べている。両者ともアレルギー性疾患における脾胃の関与の重要性を説いているが、薬物アレルギーにおいても四君子湯などの脾胃を調節する方剤を考慮することは重要と考えられる。

今回の症例では、皮疹や肝障害が本当に漢方方剤によるものか否かが問題点として残るが、チャレンジテストは侵襲を伴うため外来では試行できなかった。リンパ球幼若化試験は一般に薬物アレルギーの原因検索に有用とされ、それを根拠に漢方薬を肝障害の原因とした報告もみられるが、多数の生薬がリンパ球幼若化活性を持っており¹⁹⁾、漢方薬の副作用判定には不向きと考えられる。報告した2症例では、今後処方を展開していく際に極めて慎重に経過を観察する必要があるだろう。

RA 患者は漢方方剤を服用する前にすでに多剤を服用していることが多く、ステロイドや NSAIDs の服用により消化器症状を持つものも多い。また RA に対して多種類の DMARDs や漢方方剤を試みるうちに、皮疹や肝障害などの副作用

を経験することもある。その場合でも漢方方剤による治療を断念せず、むしろ新たな証あるいは隠れていた本来の証の出現ととらえ、本加味方を試みるのも一方であると考えられた。さらに症例を重ね、RA 治療における本方剤の適応や役割、構成生薬の分量について今後も検討していきたい。

結 語

RA 治療中の2例に、漢方薬が原因と考えられる皮疹や肝障害が出現し、食欲不振を伴った。四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁(附子)に転方したところ、1例は寛解が得られ、他の1例にも一定の効果が得られた。副作用や消化器症状が出現したRA 患者において、消化器症状とともにRA の病態をも改善する可能性のある方剤として、本方剤は重要な役割をもつと考えられた。

付記 本報告で用いた四君子湯加味方の構成生薬の分量・集散地は以下のとおりである。

人參2.0g(韓国)、白朮4.0g(北朝鮮)、茯苓4.0g(北朝鮮)、炙甘草2.0g(中国陝西省)、大棗2.0g(中国江南省)、生姜1.0g(中国貴州)、桂枝5.0g(中国)、芍薬6.0g(北海道)、薏苡仁8.0g(タイ)、炮附子(中国四川省)

文 献

- 1) 安倍達ら, 慢性関節リウマチの寛解基準, リウマチ科, **14**, 135-139 (1995)
- 2) 大萱稔ら, 慢性関節リウマチの漢方治療—漢方併用療法としての補剤の役割, 和漢医薬学会誌, **13**, 434-435 (1996)
- 3) 大野修嗣ら, 慢性関節リウマチの漢方治療, **20**, 21-35 (1993)
- 4) 中沢次夫ら, 慢性関節リウマチに起因する貧血に対する六君子湯の効果について, 新薬と臨床, **31**, 109-111 (1982)
- 5) 田中政彦ら, 消炎鎮痛剤使用下消化器症状に対する六君子湯の有用性について, 日本東洋医学会誌, **44**, 1-6 (1993)
- 6) 高橋宏三ら, 十全大補湯が奏効した慢性関節リウマチの一例, 日本東洋医学会誌, **42**, 343-347 (1992)
- 7) 細野八郎, 漢方医学講座41, p11, 臨床情報センター, 東京 (1987)
- 8) 中国・古典医籍, 現代東洋医学, **22**, 18-19 (1994)
- 9) 神戸中医学研究会, 中医臨床のための常用漢薬ハンドブック, 320-321, 医歯薬出版, 東京 (1987)
- 10) 池尻勝, 新版衆方規矩, 174-175, 燎原書店, 東京 (1984)
- 11) 松田邦夫ら, 臨床医のための漢方(基礎編), 338-343, カレントセラピー, 東京 (1987)
- 12) 松多邦雄, リウマチ, カレントセラピー, **6**, 1694-1702 (1988)
- 13) 大塚恭男, 漢方と薬のはなし, 192-195, 思文閣出版, 京都 (1994)
- 14) 寺師睦宗, 臨床百味本草綱目, p42, 69, 127, 135, 142, 183, 211, 236, 241, 249, 262, 274, 泰普堂, 東京 (1992)
- 15) 北見啓之ら, 薬物性肝障害をどのように疑い原因薬をどう同定するか, medicina, **33**, 465-467 (1996)
- 16) 畑三恵子ら, 薬疹のみかた, medicina, **33**, 648-650 (1996)
- 17) 二宮文乃, アトピー性皮膚炎の漢方診療マニュアル, p13, 現代出版プランニング, 東京 (1996)
- 18) 花輪壽彦, 漢方診療のレッスン, p361, 金原出版, 東京 (1995)
- 19) 高木敬次郎ら, 漢方薬理学, 41-55, 南山堂, 東京 (1997)

要旨 四君子湯の加味方が有効であった慢性関節リウマチ(以下RA)の2例を経験した。症例1は71歳女性。2年間西洋薬による治療を受けたが改善しなかった。桂枝二越婢一湯加苓朮附によってRAは一時軽快傾向にあったが、皮疹や食欲不振の出現とともにRAも増悪した。食欲不振がつよいため、衆方規矩の加味方を基本にした四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁を開始したところ、食欲とともにRAも改善し、9カ月間の内服で寛解が得られた。症例2は52歳女性。

1989年にRAを発症し、種々のDMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) で副作用をおこし、少量のステロイドと十数種の漢方方剤の併用でも軽快しなかった。食欲不振を伴う薬物性肝障害の出現を契機に四君子湯加桂枝芍薬薏苡仁附子を開始したところ、RAに対しても一定の効果が得られた。副作用や消化器症状が出現したRA患者において、消化器症状とともにRAの病態をも改善する可能性のある方剤として、本方剤は重要な役割をもつと考えられた。

キーワード：四君子湯加味方，慢性関節リウマチ，皮疹，肝障害，食欲不振